

저긴장아 증후군 소아의 전기생리학적검사 결과 : 10년간의 경험

아주대학교 의과대학 신경과학교실, 소아과학교실*

석정임 · 주인수 · 이진수 · 김성환*

The Electrophysiologic Features of Pediatric Patients Presenting The Floppy Infant Syndrome: A 10-year Experience

Jung Im Seok, M.D., In Soo Joo, M.D., Jin Soo Lee, M.D., Sung Hwan Kim, M.D.*

Department of Neurology and Pediatrics*, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background: Floppy infant syndrome has a number of different etiologies. **Methods:** One hundred twenty-three consecutive patients of floppy infant syndrome were included in this study. We reviewed all the electrophysiologic tests of these patients and the medical record of patients showing abnormalities in the electrophysiologic studies. **Results:** Of the 123 patients, twenty-six (21.1%) showed definite abnormalities in electrophysiologic tests; 8 myopathies, 14 neuropathies and 4 unclassified. The neuropathy was further classified as 5 neuronopathies and 9 sensorimotor polyneuropathies. With muscle or sural nerve biopsy and genetic test, a final diagnosis was made of Duchenne muscular dystrophy in 4, Becker muscular dystrophy in 1, spinal muscular atrophy in 2, and metachromatic leukodystrophy in 1. **Conclusions:** About 21% of patients presented with floppy infant syndrome showed abnormalities in the neuromuscular system. The electrophysiologic test is valuable to guide further investigations in diagnosing the cause of floppy infant syndrome.

Key Words: Floppy, Infant, Neuromuscular, Electrophysiology

서 론

저긴장아 증후군(floppy infant syndrome)은 전신의 근긴장저하가 특징이며 뇌에서부터 척수, 말초신경, 신경근육 접합부, 근육의 질환에 의해 발생할 수 있다. 근긴장저하가 심한 경우에는 출생 당시부터 연하장애와 호흡곤란 등이 발생하지만 그렇지 않은 경우는 발달지연의 형태로 나타난다.¹ 원인질환이 다양하므로 진단을 위한 검사도 복잡하다. 아직 국내에서 조사된 내용은 없으나 이전의 보고에 의하면 저긴장아 증후군의 원인 중에서 80%는 중추 신경계의 이상인 것으로 알려졌다. 원인 즉, 병변의 위

치를 찾기 위한 다양한 검사 중에서 근전도와 신경전도검사가 중요하다. 우선 중추성인지 혹은 말초성인지를 구분하는데 도움이 되고 말초성인 경우에도 신경의 문제인지 근육의 문제인지를 구분하는데 결정적인 도움이 될 수 있다.²

국내에서는 저긴장아 증후군의 전기생리학적검사 결과에 대한 체계적인 조사가 아직 없다. 신경과 의사는 직접 소아환자를 다루지 않지만 진단에 중요한 검사인 신경전도검사와 근전도검사를 시행하고 결과를 해석하는 의사로서 저긴장아 증후군에서 전기생리학적검사 소견에 대한 이해가 필요하다.

대상과 방법

1. 연구대상

1994년부터 2004년까지 근긴장저하(hypotonia)와 발달지연(delayed development)을 주소로 내원한 환자들

Address for correspondence

In Soo Joo, M.D.

Department of Neurology, Ajou University Collage of Medicine

San 5, Wonchon-dong, Paldal-gu, Suwon, 443-721, Korea

Tel: +82-31-219-5172 Fax: +82-31-219-5178

E-mail: isjoo@ajou.ac.kr

중에서 전기생리학적 검사에서 이상소견을 보였던 환자들을 대상으로 하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 근긴장저하는 신경학적 진찰로 평가하였고, 발달지연은 Denver Developmental Screening Test로 평가하였다.

2. 전기생리학적 검사

전기생리학적 검사는 Viking IV를 이용하여 신경전도검사와 근전도검사를 시행하였다. 신경전도검사는 한쪽 상지와 하지에서 시행하였고, 운동신경검사는 정중신경(median nerve), 척골신경(ulnar nerve), 비골신경(peroneal nerve), 경골신경(tibial nerve)에서, 감각신경검사는 정중신경, 척골신경, 비복신경(sural nerve)에서 시행하였다. 근전도검사는 팔과 다리의 근위부와 원위부의 근육에서 시행하였고, 보통 외측광근(vastus lateralis), 전경골근(tibialis anterior), 상완이두근(biceps brachii)에서 시행하였다. 소아의 움직임을 고려하여 자발전위(spontaneous activity)는 주로 외측광근과 가자미근(gastrocnemius)에서, 운동단위활동전위(motor unit action potential)는 전경골근과 상완이두근에서 시행하였다. 소아를 재우지 않는 것을 원칙으로 하였고, 꼭 필요한 경우는 chloral hydrate를 경구 투여하였다.

검사결과에 따라 정상소견, 근육병증, 신경병증, 비특이적 소견으로 구분하였다. 신경전도속도의 감소, 복합근전위와 감각신경전위의 진폭 감소, 말단잠복기(terminal latency)의 연장 등 신경전도검사서 이상소견을 보이는 경우를 신경병증으로 분류하였고, 운동신경에서만 이상소견이 있으면서 탈신경성 소견이 보이는 축삭병변인 경우는 운동신경원질환(neuronopathy)으로 재분류하였다. 신경전도검사는 정상인데 근전도검사서 작은 다상(polyphasic)의 운동단위활동전위(motor unit action potential)가 보이고 조기 동원(early recruitment) 소견을 보이는 경우 근육병증으로 분류하였다. 신경전도검사가 정상이면서 한, 두 근육에서만 양성예파(positive sharp wave)가 1+정도로 보이면서 운동단위활동전위가 정상인 경우는 비특이적 소견으로 분류하였다.

3. 최종 진단

병리조직검사와 유전자검사를 토대로 하여 진단에 특징적인 소견이 양성으로 나온 경우에 확진하였다. 질병특유(pathognomonic)의 소견이 양성으로 나오지는 않아도 임상적으로 추정하는 질환에 합당한 검사소견이 보인 경우에 최적진단명(most probable diagnosis)으로 하였다. 모든 근육 생검시 Hematoxylin-Eosin (H&E), periodic acid-Schiff (PAS), reduced nicotinamide adenine dinucleotide tetrazolium reductase (NADH-TR), adenosine triphosphatase (ATPase; pH 9.4), dystrophin 염색을 시행하였다. 척수성 근위축

증 진단을 위해 survival of motor neuron (SMN), neuronal apoptosis inhibitory protein (NAIP) 검사와 Duchenne형 근이양증 진단을 위해 디스트로핀(dystrophin) 유전자검사를 시행하였다. 염색체 이상을 보기 위해 염색체 검사를 시행하였고 대사성 질환을 진단하기 위해 유산(lactic acid), 숙신산(succinic acid) 등 6종의 유기산(organic acid), 40종의 아미노산(amino acid), 19종의 지방산 수치를 검사하였다.

결 과

1. 임상적 특징

근긴장저하와 발달지연을 주소로 내원한 환자는 총 123명이었고, 남자가 66명, 여자가 57명이었고 평균 연령은 2.4 ± 2.3 세이었다. 그 중에서 4명은 검사를 거부하였고 119명이 전기생리학적 검사를 끝마쳤다.

2. 전기생리학적검사 결과

이상소견을 보인 환자는 26명(21%)이었고 비특이적 소견을 보인 경우가 5명, 나머지는 정상소견이었다. 이상소견을 보인 환자들은 남자가 18명, 여자 8명이었고, 평균 연령은 2.9 ± 3.1 세이었다.

이상소견을 보인 환자 중에서 신경병증 소견을 보인 경우가 14명(54%)이었고, 근육병증 소견을 보인 경우가 8명(31%)이었다(Table 1). 나머지 4명(15%)은 정상 신경전도검사 소견과 근전도검사서 뚜렷한 탈신경성 변화를 보였지만, 환자의 비협조로 인해 운동단위활동전위의 분석이 제대로 되지 않아 운동신경원질환이나 근육병증으로 명확하게 구분하기 어려웠다. 신경병증중에서 운동신경원질환 소견을 보인 경우가 5명이었고, 감각운동성 말초신경병증 소견을 보인 경우가 9명이었다.

3. 병리조직검사와 유전자검사를 토대로 한 최종진단

전기생리학적검사서 근육병증 소견을 보인 8명 중 6명에서 근육조직검사를 시행하였다. 6명 모두의 근육조직검사서도 근육병증에 합당한 소견을 보였고, 이중 3명은 Duchenne형 근이양증으로, 1명은 Becker형 근이양증으로 진단되었다. 근육조직검사를 시행하지 않은 2명 중 1명은 디스트로핀 유전자검사로 Duchenne형 근이양증으로 진단되었고, 나머지 한 명도 임상 증상과 증가된 근육효소 수치를 고려할 때 Duchenne형 근이양증의 가능성이 높았다.

운동신경원질환 소견을 보인 5명 중 2명에서 조직검사를 시행하여 신경병증에 합당한 소견이 확인되었고, 조직검사를 시행하지 않은 3명 중 2명은 유전자검사를 통해 척수성근위축증으로 진단되었다.

감각운동성 말초신경병증을 보인 9명 중 6명에서 신경

또는 근육조직검사를 시행하여 5명은 신경병증에 합당한 소견을 보였고 나머지 한 명은 비특이적인 소견을 보였다. 최종진단은 신경조직검사로 진단된 이염색백색질장애 (metachromatic leukodystrophy)와 유전자검사로 진단된 Prader-Willi 증후군이 각각 한 명씩 있었고, 3명은 뇌영상 소견과 증가된 유산 수치를 고려할 때 사립체 질환의 가능성이 높았다.

고 찰

연구결과 약 21.1%의 환아에서 전기생리학적검사서 이상소견을 보였고, 운동신경원 이상, 말초신경병증, 근육병증의 양상으로 나타났다. 조직검사나 최종진단명과 비교한 전기생리학적검사 결과의 정확도는 다음과 같았다. 근육병증 소견을 보인 모든 환자(100%)가 실제로 근육병에 합당한 조직소견이나 최종진단을 받았다. 운동신경원질환 소견을 보인 경우는 80%, 말초신경병증 소견을 보인 경우는 55%에서 일치하였다. 근육병증 소견을 보인 경우에는 Duchenne형 근이양증이 가장 많았고, 운동신

경원질환을 시사하는 소견을 보인 경우에는 척수성근위축증으로 진단되거나 합당한 조직소견을 보였다. 말초신경병증 소견을 보인 경우에는 대사성 질환이나 유전적인 말초신경병증이 의심되었으나 확진된 경우가 적었다. 말초신경병증을 보인 환자들의 최종 진단율이 특히 저조하였는데 이것은 원인질환이 다양하고 확진할 수 있는 진단방법이 부족하거나 보편적이지 않아서라고 생각된다.

연구대상의 성별에서 남아가 여아에 비해 2배 이상 많았다. 이것은 저긴장아 증후군의 흔한 원인 중 하나인 Duchenne형 근이양증과 Becker형 근이양증이 성염색체 열성유전이기 때문이라고 생각되고, 유전자검사와 조직검사로 확진된 5명과, 임상적으로 강력히 의심되는 1명을 제외하면 남녀 비는 12:8로 의미 있게 차이가 나지 않았다.

전기생리학적검사서 이상소견을 보인 환자중에서 신경전도검사는 정상이나 근전도검사서 뚜렷한 탈신경성 변화를 보인 환자가 모두 4명이었다. 이러한 소견은 신경손상이 심하지 않은 초기 운동신경원질환에서 나타날 수 있다.³ 그리고 근육병증에서 환자의 비협조로 운동단위활

Table 1. The findings of electrophysiologic and pathologic study

Sex	Age	Electrophysiologic study	Pathology	Diagnosis
01 M	07.3	myopathy	DMD	DMD*
2 M	10.9	myopathy	(-)	DMD*
3 M	0.2	myopathy	dystrophic change	congenital muscular dystrophy [†]
4 M	3	myopathy	myopathic change	congenital myopathy [†]
5 M	5.9	myopathy	DMD	DMD*
6 M	7	myopathy	dystrophic change	DMD*
7 M	9	myopathy	dystrophic change	BMD*
8 M	7.1	myopathy	(-)	DMD [†]
9 M	0.2	motor neuronopathy	(-)	SMA*
10 F	0.1	motor neuronopathy	(-)	SMA*
11 F	6	motor neuronopathy	neurogenic atrophy	SMA [†]
12 M	0.3	motor neuronopathy	neurogenic atrophy	SMA [†]
13 M	2.7	motor neuronopathy	(-)	
14 F	0.8	sensorimotor neuropathy	neuropathic change	mitochondrial disease [†]
15 F	2.5	sensorimotor neuropathy	demyelinating neuropathy (combined with axonal change)	
16 M	0.4	sensorimotor neuropathy	(-)	mitochondrial disease [†]
17 M	0.7	sensorimotor neuropathy	marked variation of muscle fiber	Prader-Willi syndrome*
18 M	1.8	sensorimotor neuropathy	(-)	
19 F	0.2	sensorimotor neuropathy	(-)	
20 M	0.4	sensorimotor neuropathy	underdeveloped muscle, mild myelin degeneration	mitochondrial disease [†]
21 F	2	sensorimotor neuropathy	metachromatic leukodystrophy	metachromatic leukodystrophy*
22 F	2.2	sensorimotor neuropathy	neuropathic change, axonal degeneration	infantile neuroaxonal dystrophy [†]
23 F	0.4	unclassified	(-)	
24 M	1.7	unclassified	(-)	
25 M	1	unclassified	(-)	
26 M	1.2	unclassified	within normal limit	

DMD; Duchenne muscular dystrophy, BMD; Becker muscular dystrophy, SMA; spinal muscular atrophy, *definite diagnosis, [†]most probable diagnosis (laboratory supported)

동전위의 분석이 제대로 되지 않은 경우에도 이런 소견을 보일 수 있다.

Prader-Willi 증후군은 중추성 근긴장저하를 보이는 질환이나 본 조사에서는 감각운동 신경병증이 동반되어 있었고 근육조직검사에서도 이상소견을 보였다. 이전에 이러한 이상이 동반된 비전형적인 Prader-Willi 증후군이 보고된 적이 있으나, 이와 같은 이상소견이 증후군의 드문 증상인지, 아니면 신경근육계의 이상을 초래하는 다른 질환이 동반되어 있는 지는 알 수 없었다.⁴

말초신경계 이상은 크게 운동신경원질환, 말초신경병증, 신경근육접합부질환, 근육병증으로 나누어지는데, 본 연구에는 신경근육접합부질환에 대한 검사가 포함되지 않았다. 신경근육접합부질환에 대한 검사를 모든 환자에서 시행한 보고가 없어 이 부위 질환이 어느 정도의 원인을 차지하는 지에 관해서는 알 수 없다. 다른 원인에 비해 비교적 드문 질환이므로 임상적으로 의심되면 반복자극검사를 시행해야 한다. 이상소견이 확인되면 원인질환을 진단하기 위한 보다 자세한 검사가 필요하다.⁵

영, 유아에서 신경전도검사와 근전도검사를 시행하고 결과를 해석하는 것은 성인에 비해서 어려운 점이 많다.^{6,7} 우선 환자의 협조를 기대하기 힘들다. 필요하다면 환자를 재워야 하는 번거로움이 있고, 너무 재우면 근전도검사에 운동단위활동전위를 평가하기가 어렵다. 또한 성인과는 달리 나이에 따라 검사 결과치의 정상범위의 차이가 있으므로 결과를 해석하는데 있어서도 이 점을 숙지하고 고려해야 한다.

신경전도검사와 근전도검사의 이러한 제한때문에 근래에는 초음파검사를 이용하여 신경근육질환을 조사하려는 시도가 있다. 저긴장아 검사에서 전기생리학적검사와 비교하여 90%의 일치율을 보였다.⁸ 신경병증과 근육병증간에 뚜렷한 차이를 보이기 때문에 두 가지를 구분하는데 충분한 가치가 있을지 모르지만, 신경근육접합부질환의 진단에는 전혀 도움이 되지 않고 신경병증의 경우 보다 자세한 분류에 도움이 되지 않는 단점이 있다.⁹ 따라서 초음파검사는 근육조직검사나 전기생리학적검사를 대체할 수 있는 검사가 아니라 보조적으로 시행하여 진단에 도움을 받을 수 있는 검사이다.

근래에 유전학과 신경과학이 발전함에 따라 신경근육질환에 대한 새로운 검사법이 개발되었다.¹⁰ 척수성근위축증 진단에 이용되는 SMN, NAIP 검사, Charcot-Marie-

Tooth 병에서 PMP22, P0, Connexin 32, EGR2 검사, 근이양증에서의 특수 염색검사와 유전자검사 등이 실제 진단에 이용되고 있다. 이러한 특수검사가 필요한 환자를 선택하는데 전기생리학적검사 결과가 중요한 역할을 한다. 따라서 신경전도검사와 근전도검사로 최종진단명을 알 수 없지만 최종진단에 이르는 중요한 단서를 줄 수 있는 검사인 만큼 숙련된 기술과 정확한 해석이 중요하다. 여기에 신경근육질환에 대한 최신검사가 적용된다면 저긴장아 증후군의 원인 질환을 조기에 진단할 수 있으리라 생각한다.

REFERENCES

1. Thomas OC. Clinical evaluation of the floppy infant. *Pediatr Ann* 1992;21:348-354.
2. David WS, Jones HR. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve* 1994;17:424-430.
3. Miyanomae Y, Takeuchi Y, Nishimura A, Kawase S, Hirai K, Ochi M, Sawada T. Motor nerve conduction studies on children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr Jpn* 1996;38:576-579.
4. Miike T, Ogata T, Ohtani Y, Yamaguchi H, Yokoyama Y. Atypical Prader-Willi syndrome with severe developmental delay and emaciation. *Brain Dev* 1988;10:186-188.
5. Gay CT, Bodensteiner JB. The floppy infant: recent advances in the understanding of disorders affecting the neuromuscular junction. *Neurol Clin* 1990;8:715-725.
6. Jones HR. EMG evaluation of the floppy infant: differential diagnosis and technical aspects. *Muscle Nerve* 1990;13:338-347.
7. Charles KJ. Electromyography in infants and children. *J Child Neurol* 1986;1:297-328.
8. Aydinli N, Baslo B, Caliskan M, Ertas M, Ozmen M. Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infant. *Brain Dev* 2003;25:22-24.
9. Fisher AQ. The use of ultrasound in evaluating neurologic disease of childhood. *Neurol Clin* 1990;8:759-774.
10. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev* 2003;27:457-476.